

別記様式第 6 号（第 16 条第 3 項，第 25 条第 3 項関係）

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	豊田 和宏
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Impact of Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine (SPARC) Expression on Prognosis After Surgical Resection for Biliary Carcinoma (胆道癌切除例における SPARC 発現の予後に与える影響について)			
論文審査担当者			
主査教授	茶山 一彰	印	
審査委員	教授 大段 秀樹		
審査委員	准教授 伊藤 公訓		
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) はマトリックス細胞タンパクで、マトリックス細胞の増殖、血管新生等に影響すると報告されている。癌組織においては、癌間質の SPARC 発現が癌の薬剤感受性や予後に影響している様々な癌種で報告されている。しかしながら、胆道癌の SPARC 発現を分析した報告は少なく化学療法への影響は明らかになっていない。</p> <p>そこで、今回著者は胆道癌における SPARC 発現の予後への影響を明らかにすることを目的として本研究を行った。</p> <p>対象は 1998 年～2014 年に広島大学病院で根治手術（R0, R1 切除）を受けた Union for International Cancer Control (UICC) stage II, III, IV の胆道癌 175 例（肝内 19 例、肝門部 62 例、遠位 51 例、胆嚢 25 例、乳頭部 18 例）を対象とした。そのうち、ゲムシタビン(GEM)を含む術後補助化学療法を適応された 118 例が含まれている。SPARC 発現を免疫組織化学的に評価し、臨床・病理学的所見との関連および予後との関連を、統計学的手法を用いて解析した。</p> <p>SPARC の免疫染色はストレプトアビジン・ペルオキシダーゼ法を用いて施行した。1 次抗体は過去の報告にあるように市販のマウスモノクローナル抗 SPARC 抗体をタカラバイオ社より購入し使用した。SPARC 発現の判定は過去の報告に従い染色強度と発現細胞割合をそれぞれ数値化し、それらの積で高発現群、低発現群に分類した。</p> <p>結果は、全 175 例中、癌細胞質に 50 例 (28.6%)、癌間質に 61 例 (34.9%) に SPARC の高発現を認めた。SPARC と臨床病理学的因子との関連を解析した結果、癌細胞質の SPARC 発現は各因子に有意差を認めなかったが、間質の SPARC 発現は、原発部位に有意差を認めた ($P=0.039$)。全 175 例における予後因子解析では、単変量解析では、GEM を含む術後補助化学療法 ($P < 0.001$)、リンパ節転移 ($P < 0.001$)、および癌間質 SPARC 発現 ($P = 0.006$) が全生存期間 (OS) の有意な予後規定因子として抽出されたが、癌細胞質 SPARC 発現は OS との有意な関連を認めなかった ($P = 0.942$)。単変量解析で有意差を認めた 3 つの因子で行った多変量解析では、GEM を含む術後補助化学療法なし ($P < 0.001$; HR, 2.76; 95% confidence interval; CI, 1.81–4.17)、リンパ節転移あり ($P < 0.001$; HR, 2.38; 95% CI, 1.55–3.71)、癌間質 SPARC 高発現 ($P = 0.006$; HR, 1.81; 95% CI, 1.19–2.71) が独立した有意な予後不良因子という結果だった。</p> <p>また、GEM を含む術後補助化学療法を受けた 118 例でのサブグループ解析では、単変量解析でリンパ節転移 ($P = 0.005$)、間質 SPARC 発現 ($P = 0.003$) が有意な OS の予後規定因子として抽出され、これらの因子で行った多変量解析ではリンパ節転移あり ($P = 0.010$; HR, 2.03; 95% CI, 1.18–3.59)、癌間質 SPARC 高発現 ($P = 0.010$; HR, 2.04; 95% CI, 1.19–3.46) が独立した有意な予後不良因子という結果であった。一方、GEM を含む術後補助化学療法を受けなかった 57 例でのサブグループ解析では、有意な OS の予後規定因子はリンパ節転移 ($P = 0.008$) の</p>			

みで、癌間質 SPARC 発現は OS との有意な関連は無かった ($P = 0.211$)。

以上より、胆道癌においては、胆道癌間質の SPARC 高発現は GEM を含む術後補助化学療法後の予後を有意に悪化させていたが、GEM を含む術後補助化学療法を投与されていない群では予後に影響を認めず、胆道癌間質の SPARC 発現により GEM を含む術後補助化学療法の感受性が低下した可能性が示唆された。

SPARC は、発達や創治癒、組織リモデリング時に発現・作用するマトリックス細胞タンパクで、細胞増殖、細胞周期の進行、血管新生、アポトーシス、細胞接着、移送を制御する機能が報告されている。癌の間質が増殖すると癌細胞への抗癌剤の浸透が悪くなり、効果が抑制されることが報告されており、癌間質の SPARC が癌間質の増殖や血管新生の抑制に作用することで化学療法の効果が得られなかった可能性が考えられた。膵臓癌では GEM による術後補助化学療法の効果を検討した第 3 相試験のサブグループ解析で、膵臓癌間質の SPARC 高発現が GEM 投与群の予後を悪化させ、GEM 非投与群の予後には影響がなかったと報告されており、本研究と同様の結果が大規模臨床試験で報告されている。

以上の結果から、本研究は、胆道癌における胆道癌間質の SPARC 発現が GEM を含む術後補助化学療法後の予後を反映しており、胆道癌間質の SPARC 発現の制御が、胆道癌の新たな治療戦略となる可能性があることを明らかにした点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

別記様式第 7 号（第 16 条第 3 項関係）

最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医 学 ）	氏名	豊田 和宏
学 位 授 与 の 条 件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Impact of Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine (SPARC) Expression on Prognosis After Surgical Resection for Biliary Carcinoma (胆道癌切除例における SPARC 発現の予後に与える影響について)</p>			
<p>最終試験担当者</p> <p>主 査 教 授 茶 山 一 彰 印</p> <p>審査委員 教 授 大 段 秀 樹</p> <p>審査委員 准教授 伊 藤 公 訓</p>			
<p>〔最終試験の結果の要旨〕</p> <p style="text-align: center;">判 定 合 格</p> <p>上記 3 名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成 29 年 11 月 2 日の第 71 回広島大学研究科発表会（医学）及び平成 29 年 10 月 31 日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 SPARC の生物学的役割と、胆道癌組織での発現の意義について 2 胆道癌の SPARC 発現と抗癌剤の効果との関連について 3 SPARC 発現の判定における免疫染色の方法と工夫について 4 胆道癌における SPARC の癌間質発現と癌細胞質発現の意義について 5 他部位の癌種の SPARC 発現の頻度と胆道癌臨床における SPARC の今後の臨床応用の可能性について <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			